№ 388-НҚ от 07.10.2022

|  |  |
| --- | --- |
|  | Приложение 2  к приказу председателя  Комитета медицинского и  фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан  от \_\_октября 2022 года  № \_\_  Приложение 2  к приказу председателя  Комитета медицинского и  фармацевтического контроля  Министерства здравоохранения  Республики Казахстан  от 6 июня 2022 года  № 213-НҚ |

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Комирнати (вакцина против COVID-19 на основе мРНК (модифицированная нуклеозидами), 30 мкг/доза (0.3 мл), концентрат для дисперсии для инъекций

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

2.1 Общее описание

Тозинамеран — это одноцепочечная 5’-кэпированная матричная РНК (мРНК), которая производится методом бесклеточной транскрипции in vitro из соответствующих матричных ДНК, кодирующих белок-шип (S) вируса SARS-CoV-2.

2.2 Качественный и количественный состав

Препарат выпускается в многодозовых флаконах с фиолетовой крышкой, до применения его необходимо развести.

Один флакон (0,45 мл) содержит 6 доз по 0,3 мл после разведения; см. разделы 4.2 и 6.6.

В одной дозе (0,3 мл) содержится 30 мкг тозинамерана — вакцины против COVID-19 (BNT162b2)1 на основе мРНК (инкапсулированной в липидные наночастицы).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

1Код продукта BNT162b2 представляет собой белок-шип SARS-CoV-2, кодируемый РНК против COVID-19.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для дисперсии для инъекций, 30 мкг/доза (0.3 мл)

Дисперсия белого или почти белого цвета (pH: 6,9–7,9).

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

**4.1. Показания к применению**

Препарат Комирнати, 30 мкг/доза (0.3 мл), концентрат для дисперсии для инъекций, показан для активной иммунизации лиц в возрасте 12 лет и старше с целью профилактики заболевания COVID-19, вызванного SARS-CoV-2.

Применять вакцину следует в соответствии с официальными рекомендациями.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

**Режим дозирования**

*Курс первичной вакцинации*

*Лица в возрасте 12 лет и старше*

Препарат Комирнати вводят внутримышечно после разведения в виде первичного курса из 2 доз (по 0,3 мл каждая). Вторую дозу рекомендуется вводить через 3 недели после введения первой дозы (см. разделы 4.4 и 5.1).

*Лица с сильно ослабленным иммунитетом в возрасте 12 лет и старше*

Третью дозу первичного курса можно вводить внутримышечно по меньшей мере через 28 дней после введения второй дозы лицам с сильно ослабленным иммунитетом (см. раздел 4.4).

*Взаимозаменяемость*

Взаимозаменяемость препарата Комирнати c вакцинами против COVID-19 других производителей для завершения первичного курса не установлена. Лица, получившие дозу препарата Комирнати, должны продолжать получать препарат Комирнати для завершения первичного курса.

Дозы препарата Комирнати, концентрат для дисперсии для инъекций 30 мкг/доза (0,3 мл) после разведения, (выпускается во флаконе с фиолетовой крышкой), и препарата Комирнати, дисперсия для инъекций, 30 мкг/доза (0,3 мл) (выпускается во флаконе с серой крышкой), считаются взаимозаменяемыми.

*Бустерная доза*

Бустерную дозу препарата Комирнати следует вводить внутримышечно уже через 3 месяца после основного курса препарата Комирнати лицам в возрасте 12 лет и старше.

Препарат Комирнати можно также вводить в виде бустерной дозы лицам в возрасте 18 лет и старше, которые прошли курс первичной вакцинации другой вакциной на основе мРНК или вакциной, содержащей аденовирусный вектор.

**Особые группы пациентов**

*Дети*

Для детей в возрасте от 5 до 11 лет (т. е. от 5 до младше 12 лет) имеется форма выпуска препарата для детей. Для получения подробных сведений см. Общую характеристику лекарственного препарата Комирнати, 10 мкг/доза, концентрат для приготовления дисперсии для инъекций.

Безопасность и эффективность препарата Комирнати у детей в возрасте младше 5 лет не установлены.

*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы для лиц пожилого возраста ≥ 65 лет не требуется.

**Способ применения**

Препарат Комирнати, 30 мкг/доза (0.3 мл), концентрат для дисперсии для инъекций, следует вводить внутримышечно после разведения (см. раздел 6.6).

После разведения в одном флаконе препарат Комирнати содержится 6 доз вакцины по 0,3 мл каждая. Чтобы извлечь 6 доз из одного флакона, следует использовать шприцы и (или) иглы с малым «мертвым» объемом. Совокупный малый «мертвый» объем шприца и иглы должен составлять не более 35 мкл. При использовании стандартных шприцев и игл объема вакцины может не хватить для извлечения шестой дозы из флакона. Независимо от типа шприца и иглы:

* объем каждой дозы вакцины должен составлять 0,3 мл;
* если количества вакцины во флаконе не хватает на полную дозу объемом 0,3 мл, выбросьте флакон, не используя остаток;
* не смешивайте остатки вакцины из нескольких флаконов.

Предпочтительным местом инъекции является дельтовидная мышца плеча.

Вакцину не следует вводить внутрисосудисто, подкожно или внутрикожно.

Вакцину не следует смешивать в одном шприце с какими-либо другими вакцинами или лекарственными средствами.

Необходимые меры предосторожности перед введением вакцины см. в разделе 4.4.

Инструкции по размораживанию вакцины, обращению с ней и ее утилизации см. в разделе 6.6.

**4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

**4.4.** **Особые указания и меры предосторожности при применении**

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов в медицинской карте пациента следует четко указать название и номер серии введенного препарата.

Общие рекомендации

*Гиперчувствительность и анафилаксия*

Сообщалось о случаях анафилаксии. В случае возникновения анафилактической реакции после введения вакцины должна быть доступна возможность немедленного проведения соответствующего лечения и наблюдения.

После вакцинации рекомендуется наблюдение пациента в течение не менее 15 минут. Не следует вводить последующую дозу вакцины тем, у кого возникла анафилаксия после получения предыдущей дозы препарата Комирнати.

*Миокардит и перикардит*

После вакцинации препаратом Комирнати повышается риск миокардита и перикардита. Эти состояния могут развиваться в течение всего лишь нескольких дней после вакцинации и возникали преимущественно в течение 14 дней. Миокардит и перикардит чаще наблюдались после второй вакцинации и чаще у мужчин более молодого возраста (см. раздел 4.8). Имеющиеся данные позволяют предположить, что течение миокардита и перикардита после вакцинации не отличается от миокардита или перикардита в целом.

Работники здравоохранения должны быть осведомлены о признаках и симптомаx миокардита и перикардита. Вакцинированных лиц (в том числе родителей или лиц, осуществляющих уход за такими пациентами) следует информировать о необходимости немедленно обращаться за медицинской помощью если у них развиваются симптомы, указывающие на миокардит или перикардит, такие как (острая и постоянная) боль в груди, одышка или ощущение сердцебиения после вакцинации.

Работникам здравоохранения следует обращаться к руководствам и (или) специалистам для диагностики и лечения этого состояния.

Риск миокардита после введения третьей дозы препарата Комирнати еще не определен.

*Реакции, связанные с тревогой*

Реакции, связанные с тревогой, в том числе вазовагальные реакции (обморок), гипервентиляция или связанные со стрессом реакции (например, головокружение, ощущение сердцебиения, учащение пульса, изменение артериального давления, парестезия, гипестезия и потливость), могут возникнуть в связи с самим процессом вакцинации. Связанные со стрессом реакции временны и проходят сами по себе. Пациентов следует проинформировать о необходимости сообщить лицу, проводящему вакцинацию, о симптомах для соответствующей оценки. Необходимо принять меры предосторожности, чтобы исключить травмы в связи с обмороком.

*Сопутствующее заболевание*

Вакцинацию следует отсрочить у пациентов, страдающих острыми тяжелыми заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой или острыми инфекциями. Наличие инфекции, протекающей в легкой форме, и (или) субфебрильной температуре тела не должно служить причиной для отсрочки вакцинации.

*Тромбоцитопения и нарушения свертывания крови*

Как и в случае с другими препаратами для внутримышечного введения, вакцину следует вводить с осторожностью лицам, получающим антикоагулянтную терапию, а также лицам с тромбоцитопенией или каким-либо нарушением свертывания крови (например, гемофилией), поскольку после внутримышечной инъекции у этих лиц может возникнуть кровотечение или кровоподтеки.

*Лица с ослабленным иммунитетом*

У лиц с ослабленным иммунитетом, включая лиц, получающих терапию иммунодепрессантами, эффективность и безопасность вакцины не оценивались. У лиц с ослабленным иммунитетом эффективность препарата Комирнати может быть ниже.

Рекомендация рассмотреть третью дозу у лиц с тяжелым иммунодефицитом основана на ограниченных серологических данных из серии случаев в литературе, посвященных клиническому лечению пациентов с ятрогенным иммунодефицитом после трансплантации солидных органов (см. раздел 4.2).

*Продолжительность защиты*

Продолжительность защиты, обеспечиваемой вакциной, неизвестна, поскольку она еще определяется в идущих клинических исследованиях.

*Ограничения эффективности вакцины*

Как и в случае с любой вакциной, вакцинация препаратом Комирнати не может защитить всех вакцинированных. Вакцинированные лица не могут быть в полной мере защищены до 7 дней после приема второй дозы вакцины.

Вспомогательные вещества

Эта вакцина содержит менее 1 ммоль калия (39 мг) на дозу, то есть практически не содержит калия.

Эта вакцина содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

**4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Исследования взаимодействия не проводились.

Одновременное введение препарата Комирнати с другими вакцинами не исследовалось.

**4.6.** **Фертильность, беременность и лактация**

*Беременность*

Большое количество данных наблюдений за беременными женщинами, вакцинированными препаратом Комирнати во время второго и третьего триместров беременности, не показали увеличения неблагоприятных исходов беременности. Несмотря на то, что данные по исходам беременности после вакцинации во время первого триместра беременности в настоящее время ограничены, увеличения риска невынашивания беременности не наблюдалось. Исследования препарата на животных не свидетельствуют о наличии прямых или опосредованных неблагоприятных эффектов в отношении беременности, эмбриофетального развития, родов или постнатального развития (см. раздел 5.3). Препарат Комирнати можно применять во время беременности.

*Кормление грудью*

Никакого воздействия на новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не ожидается, поскольку системное воздействие препарата Комирнати на женщин, кормящих грудью, незначительно. Данные наблюдения за женщинами, которые кормили грудью после вакцинации, не показали риска нежелательных эффектов у новорожденных или младенцев, находившихся на грудном вскармливании. Препарат Комирнати можно применять во время кормления грудью.

*Фертильность*

Исследования на животных не свидетельствуют о наличии прямых или опосредованных неблагоприятных токсических эффектов на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3).

**4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Комирнати не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, некоторые указанные в разделе 4.8 реакции могут временно влиять на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

**4.8. Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

*Участники в возрасте 16 лет и старше – после 2 доз*

В исследовании 2 всего 22 026 участников в возрасте 16 лет и старше получили по крайней мере 1 дозу препарата Комирнати и всего 22 021 участник в возрасте 16 лет и старше получил плацебо (включая 138 и 145 подростков в возрасте 16 и 17 лет в группах получения вакцины и плацебо, соответственно). В общей сложности 20 519 участников в возрасте 16 лет и старше получили 2 дозы препарата Комирнати.

На момент анализа данных из исследования 2 с датой окончания сбора данных 13 марта 2021 г. для плацебо-контролируемого слепого периода последующего наблюдения вплоть до дат раскрытия кодов лечения участников в общей сложности 25 651 (58,2 %) участника (13 031 в группе препарата Комирнати и 12 620 в группе плацебо) в возрасте 16 лет и старше наблюдали в течение периода длительностью ≥ 4 месяцев после введения второй дозы вакцины. В их число входили в общей сложности 15 111 (7704 в группе препарата Комирнати и 7407 в группе плацебо) участников в возрасте от 16 до 55 лет и в общей сложности 10 540 (5327 в группе препарата Комирнати и 5213 в группе плацебо) участников в возрасте 56 лет и старше.

К наиболее частым нежелательным реакциям у участников в возрасте 16 лет и старше, получивших 2 дозы, относились боль в месте инъекции (> 80 %), повышенная утомляемость (> 60 %), головная боль (> 50 %), миалгия (> 40 %), озноб (> 30 %), артралгия (> 20 %), пирексия и отечность в месте инъекции (> 10 %), которые обычно были легкой или умеренной степени тяжести и разрешались в течение нескольких дней после вакцинации. Несколько более низкая частота явлений реактогенности наблюдалась у пациентов более старшего возраста.

Профиль безопасности среди 545 пациентов с положительным результатом серологического анализа на антитела к SARS-CoV-2 на исходном уровне, получивших препарат Комирнати, был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому в общей популяции.

*Подростки в возрасте от 12 до 15 лет – после 2 доз*

В анализе долгосрочного последующего наблюдения по безопасности в исследовании 2, участвовали 2260 подростков (1131 в группе получения препарата Комирнати и 1129 в группе применения плацебо) были в возрасте от 12 до 15 лет. В эту выборку вошло 1559 подростков (786 в группе препарата Комирнати и 773 в группе плацебо), которые проходили последующее наблюдение в течение ≥ 4 месяцев после получения второй дозы препарата Комирнати. Оценка безопасности в исследовании 2 продолжается.

В целом профиль безопасности препарата Комирнати при применении у подростков в возрасте от 12 до 15 лет был аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у участников в возрасте 16 лет и старше.

К наиболее частым нежелательным реакциям у подростков в возрасте от 12 до 15 лет, которые полу чили 2 дозы относились боль в месте инъекции (> 90 %), повышенная утомляемость и головная боль (> 70 %), миалгия и озноб (> 40 %), артралгия и пирексия (> 20 %).

*Участники в возрасте 16 лет и старше - после бустерной дозы*

Подгруппа участников исследования 2 фазы 2/3, включавшая 306 взрослых в возрасте от 18 до 55 лет, завершивших исходный курс из 2 доз, получили бустерную дозу препарата Комирнати приблизительно через 6 месяцев (диапазон: от 4,8 до 8,0 месяцев) после дозы 2.

Общий профиль безопасности бустерной дозы был аналогичен профилю, наблюдавшемуся после 2 доз. Наиболее частыми нежелательными реакциями у участников в возрасте от 18 до 55 лет были боль в месте инъекции (> 80%), повышенная утомляемость (> 60%), головная боль (> 40%), миалгия (> 30%), озноб и артралгия (> 20%).

В исследовании 4, представлявшем собой плацебо-контролируемое исследование бустерной вакцинации, участники в возрасте 16 лет и старше, набранные из исследования 2, получили бустерную дозу препарата Комирнати (5081 участник) или плацебо (5044 участника) по меньшей мере через 6 месяцев после введения второй дозы препарата Комирнати. В целом, для участников, получивших бустерную дозу, медиана времени последующего наблюдения составила 2,5 месяца после получения бустерной дозы до даты окончания сбора данных (5 октября 2021 г.). Новых нежелательных реакций на препарат Комирнати не выявлено.

*Бустерная доза после первичной вакцинации другой зарегистрированной вакциной против COVID-19*

В пяти независимых исследованиях применения бустерной дозы препарата Комирнати у лиц, прошедших первичный курс вакцинации другой зарегистрированной вакциной против COVID-19 (гетерологичная бустерная доза), новых данных, связанных с безопасностью, не выявлено (см. раздел 5.1).

Перечень нежелательных реакций из клинических исследований и опыта пострегистрационного применения у лиц в возрасте 12 лет и старше (в таблице)

Нежелательные реакции, зарегистрированные в ходе клинических исследований, перечислены ниже в соответствии с системно-органной классификацией и со следующими категориями частоты:

очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (≥ 1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до 1/1000), очень редко (<1/10 000) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

**Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических и пострегистрационных исследованиях препарата Комирнати у лиц в возрасте 12 лет и старше**

| **Системно-органный класс** | **Очень часто**  **(≥ 1/10)** | **Часто**  **(≥ 1/100 до < 1/10)** | **Нечасто**  **(≥ 1/1000 до < 1/100)** | **Редко**  **(≥ 1/10 000 до < 1/1000)** | **Очень Редко**  **(< 1/10 000)** | **Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы |  |  | Лимфаденопатияа |  |  |  |
| Нарушения со стороны иммунной системы |  |  | Реакции гиперчувствительности (например, сыпь, кожный зуд, крапивницаб, ангионевротический отекб) |  |  | Анафилаксия |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания |  |  | Снижение аппетита |  |  |  |
| Нарушения со стороны психики |  |  | Бессонница |  |  |  |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль |  | Заторможенность | Острый периферический паралич лицевого нервав |  | Парестезияг; Гипестезияг |
| Нарушение со стороны сердца |  |  |  |  | Миокардитг;  Перикардитг |  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Диареяг | Тошнота;  Рвотаг |  |  |  |  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей |  |  | Чрезмерное потоотделение; Ночная потливость |  |  | Многоформная эритемаг |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Артралгия; Миалгия |  | Боль в конечностид |  |  |  |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Боль в месте инъекции; Повышенная утомляемость; Озноб; Пирексияе;  Отечность в месте инъекции | Покраснение в месте инъекции | Астения; Недомогание; Зуд в месте инъекции |  |  | Обширная отечность в месте инъекции с распространением на всю конечностьг;  Отечность лицаж |
| а. У участников, получивших бустерную дозу в исследовании 4, наблюдалась более высокая частота возникновения лимфаденопатии по сравнению с участниками, получившими 2 дозы (2,8 % по сравнению с 0,4 %).  б. Категория частоты для нежелательных реакций «крапивница» и «ангионевротический отек» была «редко».  в. В течение всего периода последующего наблюдения после завершения клинического исследования для оценки безопасности до 14 ноября 2020 года острый периферический паралич лицевого нерва был зарегистрирован у четырех участников в группе получения вакцины против COVID-19 на основе мРНК. Явление возникло на 37-й день после получения первой дозы (участник не получил вторую дозу) и на 3-й, 9-й и 48-й дни после получения второй дозы. В группе плацебо не было зарегистрировано ни одного случая острого периферического паралича лицевого нерва.  г. Нежелательная реакция была отмечена после регистрации препарата.  д. Реакция относится к той руке, в которую проводили инъекцию.  е. Более высокая частота развития пирексии отмечалась после введения второй дозы препарата по сравнению с первой.  ж. Отечность лица у вакцинированных, которым в анамнезе вводили дерматологические наполнители (филлеры), была отмечена в постмаркетинговом периоде. | | | | | | |

Описание отдельных нежелательных реакций

*Миокардит*

Риск возникновения миокардита после вакцинации препаратом Комирнати выше всего у мужчин более молодого возраста (см. раздел 4.4).

В двух больших европейских фармакоэпидемиологических исследованиях оценивался риск миокардита у мужчин молодого возраста после получения второй дозы препарата Комирнати. В одном исследовании было показано, что в течение 7 дней после получения второй дозы было зарегистрировано приблизительно 0,265 (95 % ДИ: 0,255–0,275) дополнительных случая миокардита у мужчин в возрасте от 12 до 29 лет на 10 000 человек по сравнению с невакцинированными лицами. В другом исследовании в течение 28 дней после получения второй дозы было зарегистрировано 0,57 (95 % ДИ: 0,39–0,75) дополнительных случая миокардита у мужчин в возрасте от 16 до 24 лет на 10 000 человек по сравнению с невакцинированными лицами.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

**4.9. Передозировка**

Имеются данные о передозировке от 52 участников исследования, включенных в клиническое испытание, которые из-за ошибки в разведении получили 58 мкг препарата Комирнати. Вакцинированные не сообщали о повышении реактогенности или нежелательных реакциях.

В случае передозировки рекомендуется мониторинг жизненно важных функций и, возможно, симптоматическое лечение.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: вакцины, другие вирусные вакцины.

Код АТХ: J07BX03.

*Механизм действия*

Модифицированная нуклеозидами матричная РНК в препарате Комирнати инкапсулирована в липидные наночастицы, которые позволяют доставлять нереплицирующуюся РНК в клетки-хозяева для управления временной экспрессией антигена SARS‑CoV-2. мРНК кодирует закрепленный на мембране полноразмерный S-белок с двумя точечными мутациями внутри центральной спирали. Мутация этих двух аминокислот в пролин блокирует S-белок в антигенно предпочтительной конформации, предшествующей слиянию. Вакцина вызывает выработку нейтрализующих антител и клеточный иммунный ответ на антиген белка-шипа (S), что может способствовать защите от заболевания COVID-19.

*Эффективность*

Исследование 2 — это многоцентровое международное рандомизированное плацебо-контролируемое, слепое для наблюдателя исследование фаз 1/2/3 по подбору дозы, выбору вакцины-кандидата и исследованию эффективности у участников в возрасте 12 лет и старше. Рандомизация проводилась со стратификацией по возрасту: с 12 до 15 лет, с 16 до 55 лет или 56 лет и старше, при этом по меньшей мере 40 % участников находились в группе ≥ 56 лет. Из исследования были исключены участники с ослабленным иммунитетом и лица с клинически или микробиологически подтвержденным диагнозом COVID-19. Участники со стабильным заболеванием в анамнезе, которое определяется как заболевание, не требующее значительных изменений в терапии или госпитализации при ухудшении в ходе 6 недель до включения в исследование, входили в ту же группу, что и участники с известной стабильной инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом гепатита С (ВГС) или вирусом гепатита В (ВГВ).

*Эффективность у лиц в возрасте 16 лет и старше – после 2 доз*

В части фазы 2/3 исследования 2, основанной на данных, собранных до 14 ноября 2020 года, примерно 44 000 участников были рандомизированы в равном соотношении и должны были получить 2 дозы вакцины против мРНК COVID-19 или плацебо. В анализ эффективности были включены участники, получившие вторую дозу вакцины в течение 19–42 дней после получения первой дозы. Большинство (93,1 %) вакцинированных пациентов получили вторую дозу через 19–23 дня после получения первой дозы. Планируется, что участники будут проходить последующее наблюдение для оценки безопасности и эффективности вакцины против COVID-19 в течение 24 месяцев после получения второй дозы. В клиническом исследовании участники должны были соблюдать минимальный интервал в 14 дней до и после введения вакцины против гриппа, чтобы получить либо плацебо, либо вакцину мРНК COVID-19. В клиническом исследовании участники должны были соблюдать минимальный интервал в 60 дней до или после получения продуктов крови / плазмы или иммуноглобулинов до завершения исследования, чтобы получить либо плацебо, либо вакцину мРНК COVID‑19.

В популяцию для анализа первичной конечной точки оценки эффективности входил 36 621 участник в возрасте 12 лет и старше (18 242 в группе получения вакцины против COVID-19 на основе мРНК и 18 379 в группе применения плацебо), у которых не наблюдались признаки предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 до 7-го дня после введения второй дозы. Кроме того, 134 участника были в возрасте от 16 до 17 лет (66 в группе получения вакцины против COVID-19 на основе мРНК и 68 в группе плацебо) и 1616 участников в возрасте 75 лет и старше (804 в группе вакцины против COVID-19 на основе мРНК и 812 в группе плацебо).

На момент анализа первичной конечной точки эффективности проводилось наблюдение за участниками в отношении симптоматического COVID‑19 в общей сложности 2214 человеко‑лет для вакцины мРНК COVID-19 и в общей сложности 2222 человека‑года в группе плацебо.

Значимые клинические отличия в общей эффективности вакцины у участников, которые имели риск развития тяжелой формы инфекции, вызванной COVID-19, в том числе с одним или несколькими сопутствующими заболеваниями, повышающими риск развития тяжелой формы инфекции, вызванной COVID-19 (например, астма, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м2, хроническая болезнь легких, сахарный диабет, артериальная гипертензия), отсутствовали.

Информация об эффективности вакцины представлена в таблице 2.

**Таблица 2.** **Эффективность вакцины — первое появление признаков COVID-19 начиная с 7-го дня после введения второй дозы, по возрастным подгруппам — участники без признаков инфекции до 7-го дня после введения второй дозы — популяция участников, подходящих для оценки эффективности (через 7 дней)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Первое появление признаков COVID-19 начиная с 7-го дня после введения второй дозы у участников без признаков предшествующей инфекции, вызванной SARS‑CoV-2\*** | | | |
| **Подгруппа** | **Вакцина против COVID‑19 на основе мРНК**  **Na = 18 198**  **Случаи**  n1б  Время наблюденияв (n2г) | **Плацебо**  **Na = 18 325**  **Случаи**  n1б  Время наблюденияв (n2г) | **Эффективность вакцины %** (95 % ДИ)д |
| Все пациенты | 8  2,214 (17 411) | 162  2,222 (17 511) | 95,0  (90,0, 97,9) |
| От 16 до 64 лет | 7  1,706 (13 549) | 143  1,710 (13 618) | 95,1  (89,6, 98,1) |
| 65 лет и старше | 1  0,508 (3848) | 19  0,511 (3880) | 94,7  (66,7, 99,9) |
| От 65 до 74 лет | 1  0,406 (3074) | 14  0,406 (3095) | 92,9  (53,1, 99,8) |
| 75 лет и старше | 0  0,102 (774) | 5  0,106 (785) | 100,0  (–13,1, 100,0) |
| Примечание. Случаи были подтверждены методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ‑ПЦР) и по крайней мере 1 симптомом, соответствующим заболеванию COVID-19. [\*Определение случая: (по крайней мере 1 из следующих симптомов) лихорадка, впервые выявленный или усугубившийся кашель, впервые выявленное или усугубившееся затрудненное дыхание, озноб, впервые выявленная или усугубившаяся мышечная боль, впервые выявленная потеря вкуса или обоняния, воспалительный процесс в горле, диарея или рвота.]  \* В анализ были включены участники без серологических или вирусологических признаков инфекции (до 7-го дня после получения последней дозы) предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 (т. е., отрицательный результат теста на антитела к N-белку [сыворотка крови] на визите 1 и отсутствие SARS-CoV-2 при обнаружении методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [мазок из носа] на визитах 1 и 2), а также с отрицательным результатом анализа МАНК (мазок из носа) на любом незапланированном визите до 7-го дня после получения второй дозы.  a. N — количество участников в указанной группе.  б. n1 — количество участников, удовлетворяющих определению конечной точки.  в. Общее время наблюдения для данной конечной точки в тысячах человеко-лет среди всех испытуемых в каждой группе риска достижения данной конечной точки. Период времени для исчисления случаев COVID-19 длится от 7-го дня после введения второй дозы до конца периода наблюдения.  г. n2 — количество испытуемых, подверженных риску достижения конечной точки.  д. Двусторонний доверительный интервал (ДИ) эффективности вакцины определяется на основе метода Клоппера — Пирсона с поправкой на время наблюдения. ДИ не скорректированы на множественность. | | | |

Во втором анализе первичной конечной точки эффективность вакцины против COVID-19 на основе мРНК по сравнению с плацебо по предотвращению первого появления признаков COVID-19, начиная с 7-го дня после введения второй дозы, составила 94,6 % (95 % доверительный интервал от 89,6 до 97,6 %) среди участников в возрасте 16 лет и старше по сравнению с участниками с признаками предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 или без них.

Кроме того, анализ подгрупп для оценки первичной конечной точки оценки эффективности показал сходные оценочные значения для точки оценки эффективности среди представителей разного пола, этнических групп и участников с сопутствующими заболеваниями, связанными с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19.

Были выполнены анализы новых данных по эффективности с охватом дополнительных подтвержденных случаев заболевания COVID-19, зарегистрированных во время плацебо-контролируемого слепого периода последующего наблюдения, длившегося до 6 месяцев после введения второй дозы, в популяции для оценки эффективности.

Обновленные данные по эффективности вакцины представлены в таблице 3.

| **Таблица 3. Эффективность вакцины — первый случай заболевания COVID-19, начиная с 7-го дня после введения второй дозы, с распределением по возрастным подгруппам — участники без признаков инфекции SARS-CoV-2\* до 7-го дня после введения второй дозы — популяция с возможностью оценки эффективности (7 дней) в ходе плацебо-контролируемого слепого периода последующего наблюдения** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Подгруппа** | **Вакцина против COVID-19 на основе мРНК**  **Na = 20 998**  **Случаи**  **n1б**  **Времянаблюденияв (n2г)** | **Плацебо**  **Na = 21 096**  **Случаи**  **n1б**  **Времянаблюденияв (n2г)** | **Эффективность вакцины (%)**  **(95 % ДИд)** |
| Все участникие | 77  6,247 (20 712) | 850  6,003 (20 713) | 91,3  (89,0, 93,2) |
| От 16 до 64 лет | 70  4,859 (15 519) | 710  4,654 (15 515) | 90,6  (87,9, 92,7) |
| 65 лет и старше | 7  1,233 (4192) | 124  1,202 (4226) | 94,5  (88,3, 97,8) |
| От 65 до 74 лет | 6  0,994 (3350) | 98  0,966 (3379) | 94,1  (86,6, 97,9) |
| 75 лет и старше | 1  0,239 (842) | 26  0,237 (847) | 96,2  (76,9, 99,9) |
| Примечание. Подтвержденные случаи были установлены на основании результатов анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и по меньшей мере 1 симптома, соответствующего заболеванию COVID-19 (симптомы включали: лихорадка, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшая или усилившаяся одышка, озноб, впервые возникшая или усилившаяся боль в мышцах, впервые возникшая потеря вкуса или запаха, боль в горле, диарея, рвота).  \* В анализ были включены участники, у которых не было признаков инфекции SARS-CoV-2 в прошлом (т. е. отрицательный результат анализа на N-связывающие антитела [сыворотка крови] на визите 1 и отрицательный результат анализа методом МАНК на SARS-CoV-2 [мазок из носа] на визитах 1 и 2), а также отрицательный результат анализа методом МАНК (мазок из носа) на любом незапланированном визите до 7-го дня после введения второй дозы.  а. N — количество участников в указанной группе.  б. n1 — количество участников, соответствующих определению конечной точки.  в. Общее время наблюдения в 1000 человеко-годах для конкретной конечной точки для всех участников в пределах каждой группы, имеющей риск достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев заболевания COVID-19 длится с 7-го дня после введения второй дозы до окончания периода наблюдения.  г. n2 — количество участников, имеющих риск достижения конечной точки.  д. Двусторонний 95 % доверительный интервал (ДИ) для эффективности вакцины получен с использованием метода Клоппера и Пирсона, скорректированного по времени наблюдения.  е. Включены подтвержденные случаи у участников в возрасте от 12 до 15 лет: 0 случаев в группе вакцины против COVID‑19 на основе мРНК; 16 случаев в группе плацебо. | | | |

По результатам анализов новых данных по эффективности эффективность вакцины против COVID-19 на основе мРНК в предотвращении первого случая заболевания COVID-19 с 7-го дня после введения второй дозы по сравнению с плацебо составляла 91,1 % (95 % ДИ от 88,8 до 93,0 %) у участников в популяции с возможностью оценки эффективности без признаков инфекции SARS-CoV-2 в прошлом или с такими признаками.

Кроме того, анализы новых данных по эффективности с распределением по подгруппам показали аналогичные точечные оценки эффективности для обоих полов, этнических групп, географического региона и участников с сопутствующими заболеваниями и ожирением, которые связаны с высоким риском тяжелой формы заболевания COVID-19.

*Эффективность против тяжелой формы заболевания COVID-19*

Анализы новых данных по эффективности для вторичных конечных точек подтверждают эффективность вакцины против COVID-19 на основе мРНК в предотвращении возникновения тяжелой формы заболевания COVID-19.

По состоянию на 13 марта 2021 г. эффективность вакцины против тяжелой формы заболевания COVID-19 показана только для участников с инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом или без нее (таблица 4), поскольку количество случаев заболевания COVID-19 у участников без инфекции SARS-CoV-2 в прошлом было аналогично таковому у участников с инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом или без нее как в группе вакцины против COVID-19 на основе мРНК, так и в группе плацебо.

| **Таблица 4. Эффективность вакцины — первый случай тяжелой формы заболевания COVID-19 у участников с инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом или без нее по данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA)\* после введения первой дозы или с 7-го дня после введения второй дозы в ходе плацебо-контролируемого периода последующего наблюдения** | | | |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Вакцина против COVID-19 на основе мРНК**  **Случаи**  **n1а**  **Времянаблюдения (n2б)** | **Плацебо**  **Случаи**  **n1а**  **Времянаблюдения (n2б)** | **Эффективность вакцины (%)**  **(95 % ДИв)** |
| После введения первой дозыг | 1  8,439д (22 505) | 30  8,288д (22 435) | 96,7  (80,3, 99,9) |
| 7 дней после введения второй дозыд | 1  6,522ж (21 649) | 21  6,404ж (21 730) | 95,3  (70,9, 99,9) |
| Примечание. Подтвержденные случаи были установлены на основании результатов анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и по меньшей мере 1 симптома, соответствующего заболеванию COVID-19 (симптомы включали: лихорадка, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшая или усилившаяся одышка, озноб, впервые возникшая или усилившаяся боль в мышцах, впервые возникшая потеря вкуса или запаха, боль в горле, диарея, рвота).  \* Тяжелое заболевание COVID‑19 по определению FDA представляет собой подтвержденное заболевание COVID‑19 в присутствии по меньшей мере одного из перечисленного ниже:   * клинические признаки в состоянии покоя, указывающие на тяжелое системное заболевание (частота дыхания ≥ 30 дыханий в минуту, частота сердечных сокращений ≥ 125 ударов в минуту, сатурация кислородом ≤ 93% при дыхании комнатным воздухом на уровне моря или отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси < 300 мм рт. ст.); * дыхательная недостаточность [определяется как потребность в высокопоточной оксигенации, неинвазивной вентиляции легких, механической вентиляции или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)]; * признаки шока (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст. или потребность в вазопрессорных средствах); * выраженное острое нарушение функции почек, печени или нервной системы; * госпитализация в отделение интенсивной терапии; * смерть.   а. n1 — количество участников, соответствующих определению конечной точки.  б. n2 — количество участников, имеющих риск достижения конечной точки.  в. Двусторонний доверительный интервал (ДИ) для эффективности вакцины получен с использованием метода Клоппера и Пирсона, скорректированного по времени наблюдения.  г. Эффективность оценивалась в популяции всех пациентов с возможностью оценки эффективности, получивших первую дозу вакцины (модифицированная выборка «пациенты, которым назначено лечение»), которая включала всех рандомизированных участников, получивших по меньшей мере 1 дозу исследуемого препарата.  д. Общее время наблюдения в 1000 человеко-годах для конкретной конечной точки для всех участников в пределах каждой группы, имеющей риск достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев заболевания COVID-19 длится с момента введения первой дозы до окончания периода наблюдения.  е. Эффективность оценивалась в популяции с возможностью оценки эффективности (7 дней), которая включала всех подходящих для оценки рандомизированных пациентов, получивших все дозы (или дозу) исследуемого препарата согласно рандомизации в пределах предварительно установленного временного интервала, у которых не было других важных отклонений от протокола по результатам оценки врача.  ж. Общее время наблюдения в 1000 человеко-годах для конкретной конечной точки для всех участников в пределах каждой группы, имеющей риск достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев заболевания COVID-19 длится с 7-го дня после введения второй дозы до окончания периода наблюдения. | | | |

*Эффективность и иммуногенность у подростков в возрасте от 12 до 15 лет – после 2 доз*

При первичном анализе исследования 2 с участием подростков от 12 до 15 лет (медианная продолжительность последующего наблюдения более 2 месяцев после введения дозы 2) без признаков предшествующей инфекции у 1,005 участников, получивших вакцину, не было случаев и у 978 участников, получивших плацебо, выявлено 16 случаев. Точечная оценка эффективности составляет 100% (95% доверительный интервал 75,3, 100,0). Среди участников с признаками предшествующей инфекции или без них было 0 случаев из 1,119, получивших вакцину, и 18 случаев из 1,110 участников, получавших плацебо. Это также указывает на то, что точечная оценка эффективности составляет 100% (95% доверительный интервал 78,1, 100,0).

Обновленные анализы эффективности были проведены с учетом дополнительных подтвержденных случаев COVID-19, обнаруженных в течение слепого плацебо-контролируемого наблюдения, которое составляет до 6 месяцев после введения дозы 2 в популяции для оценки эффективности.

В обновленном анализе эффективности в исследовании 2 у подростков в возрасте от 12 до 15 лет без признаков предшествующего инфицирования случаев инфекции среди 1057 участников, получивших вакцину, не отмечалось, а среди 1030 участников, получивших плацебо, было зарегистрировано 28 случаев. Точечная оценка эффективности составляет 100 % (95 % доверительный интервал 86,8–100,0). Среди участников с признаками предшествующей инфекции или без них было 0 случаев из 1119, получивших вакцину, и 30 случаев из 1109 участников, получавших плацебо. Это также указывает на то, что точечная оценка эффективности составляет 100 % (95 % доверительный интервал 87,5–100,0).

В исследовании 2 анализ нейтрализующих титров SARS-CoV-2 через 1 месяц после введения второй дозы был проведен в случайно выбранной подгруппе участников, у которых не было серологических или вирусологических свидетельств перенесенной инфекции SARS CoV-2 в течение 1 месяца после приема второй дозы при сравнении ответа подростков от 12 до 15 лет (n = 190) и участников от 16 до 25 лет (n = 170).

Отношение средних геометрических титров антител (СГТ АТ) в возрастной группе от 12 до 15 лет к возрастной группе от 16 до 25 лет составляло 1,76 с двусторонним 95% доверительным интервалом от 1,47 до 2,10. Таким образом, 1,5-кратный критерий не меньшей эффективности был соблюден, поскольку нижняя граница двухстороннего 95% доверительного интервала для среднего геометрического отношения [ССГ] была> 0,67.

*Иммуногенность у участников в возрасте 18 лет и старше – после бустерной дозы*

Эффективность бустерной дозы препарата Комирнати была основана на оценке 50%-ных титров нейтрализующих антител (NT50) против SARS-CoV-2 (USA\_WA1 / 2020) в исследовании 2. В этом исследовании бустерную дозу вводили через 5–8 месяцев (медиана 7 месяцев) после введения второй дозы. В рамках исследования 2 сравнивали результаты анализа титров NT50 через 1 месяц после введения бустерной дозы с результатами через 1 месяц после введения первичной серии у лиц в возрасте от 18 до 55 лет без серологических или вирусологических признаков предшествующего инфицирования SARS CoV-2 в течение 1 месяца после введения бустерной дозы. Результаты этого сравнения продемонстрировали не меньшую эффективность как в случае соотношения средних геометрических (ССГ), так и в случае разницы в частоте выработки гуморального иммунного ответа. Гуморальный иммунный ответ участника определяли как достижение ≥4-кратного увеличения титров NT50 относительно исходного уровня (до введения первичной серии). Результаты этих анализов обобщены в таблице 5.

**Таблица 5. Анализ нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 - NT50 (титр)† (SARS-CoV-2 USA\_WA1/2020) - сравнение показателей СГТ и частоты выработки гуморального иммунного ответа через 1 месяц после введения бустерной дозы с показателями через 1 месяц после введения первичной серии - участники в возрасте от 18 до 55 лет без признаков инфицирования в течение 1 месяца после введения бустерной дозы\* - популяция участников для оценки иммуногенности, подходящих для оценки бустерной дозы ±**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **N** | **1 месяц после бустерной дозы**  **(95% ДИ)** | **1 месяц после первичной серии**  **(95% ДИ)** | **1 месяц после бустерной дозы / 1 месяц после первичной серии**  **(97,5% ДИ)** | **Достижение цели не меньшей эффективности**  **(Д/Н)** |
| **Среднее геометрическое 50%-ного титра нейтрализующих антител (СГТб)** | 212a | 2466,0б  (2202,6, 2760,8) | 750,6**б**  (656.2, 858.6) | 3.29в  (2.77, 3.90) | Дг |
| **Частота иммунного ответа (%) для 50%-ного титра нейтрализующихо антител†** | 200д | 199е  99,5% (97,2%, 100,0%) | 196е  98,0% (95,0%, 99,5%) | 1,5% ж  (‑0,7%, 3,7%**ж**) | Ди |

Сокращения: ДИ — доверительный интервал; СCГ — соотношение средних геометрических; СГТ — среднее геометрическое титра; НПКО — нижний предел количественного определения; N-связывание — связывание с нуклеопротеином SARS-CoV-2; МАНК — метод амплификации нуклеиновых кислот; NT50 — 50%-ный титр нейтрализующих антител; SARS CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2; Д/Н — да/нет.

† Титр NT50 для SARS-CoV-2 определяли методом анализа микронейтрализации вируса SARS-CoV-2 mNeonGreen. В анализе используется флуоресцентный репортерный вирус, полученный из штамма USA\_WA1/2020, а нейтрализация вируса определяется на монослоях клеток Vero. Титр NT50 образца определяется как кратность разбавления сыворотки, при которой нейтрализуется 50 % вируса.

\* В анализ были включены участники, у которых не было серологических или вирусологических признаков (в течение 1 месяца после получения бустерной дозы препарата Комирнати) предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 (т. е. отрицательный результат анализа на N-связывающие антитела [сыворотка] и отрицательный результат анализа на SARS CoV 2 методом МАНК [мазок из носа]), а также был отрицательный результат анализа методом МАНК (мазок из носа) на любом незапланированном визите в течение 1 месяца после введения бустерной дозы.

± Все подходящие участники, которые получили 2 дозы препарата Комирнати согласно исходной рандомизации, при этом доза 2 была введена в пределах предварительно установленного временного интервала (в течение 19–42 дней после введения дозы 1), которые получили бустерную дозу препарата Комирнати, у которых был по меньшей мере 1 действительный и определенный результат оценки иммуногенности после введения бустерной дозы, при этом образец крови для оценки был взят в пределах соответствующего временного интервала (в течение 28–42 дней после введения бустерной дозы), и у которых не было других значимых отклонений от протокола по результатам оценки врача.

а. n — количество участников с действительными и определенными результатами анализа в обеих временных точках взятия образцов в пределах указанного временного интервала.

б. Показатели СГТ и 2-сторонние 95 % ДИ рассчитывали путем возведения в степень среднего логарифма титров и соответствующих ДИ (на основе t-распределения Стьюдента). Результаты анализа ниже НПКО регистрировали как 0,5 × НПКО.

в. Показатели СГТ и 2-сторонние 97,5 % ДИ рассчитывали путем возведения в степень средней разницы в логарифмах анализа и соответствующих ДИ (на основе t-распределения Стьюдента).

г. Не меньшую эффективность подтверждают, если нижний предел 2-стороннего 97,5 % ДИ для ССГ составляет > 0,67 и точечная оценка ССГ составляет ≥ 0,80.

д. n —количество участников с действительными и определенными результатами указанного анализа на исходном уровне, через 1 месяц после введения дозы 2 и через 1 месяц после введения бустерной дозы в пределах указанного временного интервала. Эти значения являются знаменателями для расчета процентных показателей.

е. Количество участников с гуморальным иммунным ответом в конкретном анализе в конкретной временной точке введения дозы / взятия образцов. Точный 2-сторонний ДИ на основе метода Клоппера и Пирсона.

ж. Разница в долях, выраженная в процентах (через 1 месяц после введения бустерной дозы — через 1 месяц после введения дозы 2).

з. Скорректированный 2-сторонний ДИ Вальда для разницы в долях, выраженной в процентах.

и. Не меньшую эффективность подтверждают, если нижний предел 2-стороннего 97,5 % ДИ для разницы в процентных показателях составляет > −10 %.

*Относительная эффективность вакцины у участников в возрасте 16 лет и старше — после бустерной дозы*

В промежуточном анализе эффективности данных, полученных в плацебо-контролируемом исследовании 4 с приблизительно 10 000 участниками в возрасте 16 лет и старше, которые были набраны из исследования 2, оценивали подтвержденные случаи коронавирусной инфекции COVID-19, зарегистрированные в течение периода, начавшегося не ранее 7-го дня после бустерной вакцинации и длившегося до даты окончания сбора данных 5 октября 2021 г., что соответствует медиане периода последующего наблюдения после бустерной вакцинации 2,5 месяца. Бустерную дозу вводили через 5–13 месяцев (медиана 11 месяцев) после введения второй дозы. Оценивалась эффективность бустерной дозы препарата Комирнати после первичного курса вакцинации по сравнению с бустерной дозой плацебо в группе участников, которые прошли только первичную вакцинацию.

Информация об относительной эффективности вакцины для участников в возрасте 16 лет и старше без предшествующих признаков инфекции SARS-CoV-2 представлена в таблице 6. Относительная эффективность вакцины у участников с признаками предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 или без них составляла 94,6 % (95 % доверительный интервал от 88,5 до 97,9 %), что аналогично эффективности, которая наблюдалось у участников без признаков предшествующего инфицирования. В группе препарата Комирнати с 7-го дня после бустерной вакцинации было зарегистрировано 7 первичных случаев коронавирусной инфекции COVID 19, а в группе плацебо — 124 таких случая.

**Таблица 6. Эффективность вакцины — первый случай коронавирусной инфекции COVID-19 с 7-го дня после бустерной вакцинации — участники в возрасте 16 лет и старше, без признаков инфицирования — популяция, подходящая для оценки эффективности**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Первый случай коронавирусной инфекции COVID-19 с дня 7 после введения бустерной дозы у участников без признаков предшествующего инфицирования SARS‑CoV‑2\*** | | | |
|  | **Комирнати**  **Na=4695**  **Кол-во случаев**  **n1б**  **Время наблюденияв (n2г)** | **Плацебо**  **Na=4671**  **Кол-во случаев**  **n1б**  **Время наблюденияв (n2г)** | **Относительная эффективность вакциныд (%)**  **(95 % ДИе)** |
| Первый случай коронавирусной инфекции COVID-19 с 7-го дня после получения бустерной дозы | 6  0,823 (4659) | 123  0,792 (4614) | 95,3  (89,5, 98,3) |

Примечание. Подтвержденные случаи были установлены на основании результатов анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и по меньшей мере 1 симптома, соответствующего заболеванию COVID-19 (симптомы включали: лихорадка, впервые возникший или усилившийся кашель, впервые возникшая или усилившаяся одышка, озноб, впервые возникшая или усилившаяся боль в мышцах, впервые возникшая потеря вкуса или запаха, боль в горле, диарея, рвота).

\* В анализ были включены участники, у которых не было серологических или вирусологических признаков (до 7-го дня после бустерной вакцинации) предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 (т. е., отрицательный результат анализа на N-связывающие антитела [сыворотка] на визите 1 и отрицательный результат анализа на SARS CoV-2 методом МАНК [мазок из носа] на визите 1, а также с отрицательным результатом МАНК [мазок из носа] на любом незапланированном визите до 7-го дня после бустерной вакцинации).

a. N — количество участников в указанной группе.

б. n1 — количество участников, соответствующих определению конечной точки.

в. Общая продолжительность наблюдения для указанной конечной точки в 1000 человеко-годах среди всех участников в каждой группе с риском достижения конечной точки. Период времени для регистрации случаев коронавирусной инфекции COVID-19 длится с 7-го дня после бустерной вакцинации до конца периода наблюдения.

г. n2 — количество участников, подверженных риску достижения конечной точки.

д. Относительная эффективность вакцины в группе бустерной дозы препарата Комирнати по сравнению с группой плацебо (без бустерной дозы).

е. Двусторонний доверительный интервал (ДИ) для относительной эффективности вакцины определяется на основе метода Клоппера — Пирсона с поправкой на время наблюдения.

*Иммуногенность бустерной дозы после завершения первичной вакцинации другой зарегистрированной вакциной против COVID-19*

Выводы об эффективности бустерной дозы препарата Комирнати (30 мкг) у лиц, прошедших первичную вакцинацию другой зарегистрированной вакциной против COVID-19 (гетерологичная бустерная доза), сделаны на основании данных по иммуногенности, полученных в независимом открытом клиническом исследовании фазы 1/2 Национального института здравоохранения (NIH) (NCT04889209), проведенном в Соединенных Штатах Америки. В этом исследовании взрослые пациенты (в возрасте от 19 до 80 лет), прошедшие первичную вакцинацию двумя дозами по 100 мкг вакцины Модерна (N = 51, средний возраст 54 года ± 17 лет), одной дозой вакцины компании Janssen (N = 53, средний возраст 48 лет ±14 лет) или двумя дозами по 30 мкг препарата Комирнати (N = 50, средний возраст 50 лет ±18 лет) по меньшей мере за 12 недель до включения в исследование и не имевшие инфекции SARS-CoV-2 в анамнезе, получили бустерную дозу препарата Комирнати (30 мкг). Бустерная доза препарата Комирнати вызывала 36-, 12- и 20-кратное увеличение значения ССГ титра нейтрализующих антител после получения первичных доз вакцины компании Janssen, вакцины Модерна и вакцины Комирнати соответственно.

Применение гетерологичной бустерной дозы препарата Комирнати также оценивалось в исследовании CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), представлявшем собой многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование фазы 2 по оценке вакцинации третьей бустерной дозой против COVID-19, в котором 107 взрослых участников (медианный возраст 71 год, межквартильный размах от 54 до 77 лет) были рандомизированы по меньшей мере через 70 дней после получения двух доз вакцины против COVID-19 производства компании AstraZeneca. После прохождения курса первичной вакцинации вакциной против COVID-19 производства компании AstraZeneca (вирус дикого типа) кратность изменения значения ССГ NT50 нейтрализующих антител увеличилась в 21,6 раза после введения гетерологичной бустерной дозы препарата Комирнати (n = 95).

*Дети*

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства по подаче результатов исследований препарата Комирнати у пациентов детского возраста для профилактики COVID-19 (сведения о применении препарата у пациентов детского возраста представлены в разделе 4.2).

Данный препарат был зарегистрирован по так называемой схеме «условной регистрации». Это означает, что ожидаются дополнительные данные для этого лекарственного препарата. Европейское агентство по лекарственным средствам будет изучать новую информацию по данному препарату по меньшей мере один раз в год и соответствующим образом обновлять Краткую характеристику лекарственного препарата (SmPC).

**5.2. Фармакокинетические свойства**

Неприменимо.

**5.3.** **Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований токсичности при многократном введении препарата, репродуктивной и эмбриофетальной токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Общая токсичность

У крыс, получавших препарат Комирнати внутримышечно (3 полные дозы, рассчитанные для человека один раз в неделю, вызывая относительно более высокие уровни у крыс из-за различий в массе тела), наблюдались отечность и эритема в месте инъекции и увеличение количества лейкоцитов (включая базофилы и эозинофилы), соответствующие воспалительной реакции, а также вакуолизация гепатоцитов в области портальных трактов без признаков повреждения печени. Все эффекты были обратимыми.

Генотоксичность/канцерогенность

Исследования генотоксичности и канцерогенности не проводились. Ожидается, что компоненты вакцины (липиды и мРНК) не будут обладать генотоксическим потенциалом.

Репродуктивная токсичность

Репродуктивная и эмбриофетальная токсичность изучались у крыс в объединенном исследовании фертильности и эмбриофетальной токсичности, в котором самкам крыс внутримышечно вводили препарат Комирнати до спаривания и во время беременности (4 полные дозы, рассчитанные для человека, приводящие к относительно более высоким уровням у крыс из-за различий в массе тела, в диапазоне между 21-м днем до спаривания и 20-м днем беременности). Нейтрализующие антитела к SARS‑CoV-2 обнаруживались у самок-матерей до спаривания и вплоть до окончания исследования на 21-й постнатальный день, а также у плодов и потомства. Влияния вакцины на репродуктивную функцию самок, беременность или развитие эмбрионов, плодов или потомства выявлено не было. Данные о проникновении препарата Комирнати через плаценту или ее выделении в молоко отсутствуют.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

((4-Гидроксибутил)азанедиил)бис(гексан-6,1-диил)бис(2-гексилдеканоат) (ALC-0315)

2‑[(Полиэтиленгликоль)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)

1,2-Дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ)

Холестерин

Сахароза

Натрия хлорид

Калия хлорид

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Калия дигидрофосфат

Вода для инъекций

Натрия гидроксид (для коррекции уровня pH)

Хлористоводородная кислота (для коррекции уровня pH)

**6.2. Несовместимость**

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением указанных в разделе 6.6.

**6.3. Срок годности**

Невскрытый флакон

*Замороженный флакон*

15 месяцев при хранении при температуре от -90 °C до -60 °C.

В течение срока годности длительностью 15 месяцев невскрытые флаконы можно хранить и транспортировать при температуре от -25 °C до -15 °C в течение единого периода до 2 недель, а затем помещать обратно в условия хранения при температуре от -90 °C до -60 °C.

При хранении в замороженном состоянии при температуре от –90 до –60 °C упаковку с 195 флаконами вакцины можно размораживать при температуре от 2 до 8 °C в течение 3 часов или отдельные флаконы можно размораживать при комнатной температуре (до 30 °C) в течение 30 минут.

*Размороженный флакон*

1 месяц при температуре от 2 °C до 8 °C в течение срока годности длительностью 15 месяцев.

В течение срока годности длительностью 1 месяц при хранении при температуре от 2 °C до 8 °C длительность периода транспортировки может составлять до 48 часов. До использования невскрытый флакон можно хранить до 2 часов при температуре до 30 °C.

Работа с размороженными флаконами может проводиться при комнатном освещении.

**После размораживания вакцину не следует повторно замораживать.**

*Хранение вакцины при перепадах температуры после извлечения из морозильной камеры*

Данные по стабильности показывают, что неоткрытый флакон стабилен в следующих условиях:

* в течение 24 часов при хранении при температуре -3 –2 °C
* в общей сложности в течение 4 часов при хранении при температуре 8 – 30 °C; этот период включает в себя 2 часа при температуре до 30 °C как указано выше.

Эта информация предназначена для медицинских работников только в случае временного отклонения температуры.

*Перенос замороженных флаконов при сверхнизкой температуре (< -60 °C)*

* Закрытые крышками лотки с флаконами, содержащие по 195 флаконов, могут извлекаться из морозильной камеры со сверхнизкой температурой (< -60 °C) и находиться при температуре до 25 °C до 5 минут.
* Лотки с открытыми крышками или содержащие менее 195 флаконов могут извлекаться из морозильной камеры со сверхнизкой температурой (< -60 °C) и находиться при температуре до 25 °C до 3 минут.
* После возвращения из условий температуры до 25 °C в морозильную камеру лотки с флаконами должны оставаться в условиях с низкой температурой не менее 2 часов до следующего извлечения.

*Перенос замороженных флаконов при хранении при температуре от -25 °C до -15 °C*

* Закрытые крышками лотки с флаконами, содержащие по 195 флаконов, могут извлекаться из морозильной камеры (-25 °C до -15 °C) и находиться при температуре до 25 °C до 3 минут.
* Лотки с открытыми крышками или содержащие менее 195 флаконов могут извлекаться из морозильной камеры (-25 °C до -15 °C) и находиться при температуре до 25 °C до 1 минуты.

После извлечения флакона из лотка, его следует разморозить для использования.

Разведенный лекарственный препарат

Химическая и физическая стабильность препарата во время применения (включая период транспортировки) была продемонстрирована в течение 6 часов при температуре от 2 °C до 30 °C после его разведения в растворе хлорида натрия для инъекций в концентрации 9 мг/мл (0,9 %). С микробиологической точки зрения, если метод разведения не исключает риск микробного заражения, продукт следует использовать немедленно. Если он не был немедленно использован, ответственность за время и условия хранения до момента использования несет пользователь.

**6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в морозильной камере при температуре от –90 до –60 °C.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты содержимого от света.

Во время хранения необходимо свести к минимуму воздействие комнатного освещения и избегать прямого попадания солнечного или ультрафиолетового света.

Условия хранения лекарственного препарата после размораживания и разведения указаны в разделе 6.3.

**6.5. Форма выпуска и упаковка**

По 0,45 мл концентрата в прозрачный многодозовый флакон вместимостью 2 мл (стекло I гидролитического класса), укупоренный пробкой (синтетический бромбутиловый каучук) и обжатый алюминиевым колпачком с фиолетовой пластиковой крышкой типа «flip-off».

Каждый флакон содержит 6 доз.

По 195 флаконов помещают в картонную коробку.

**6.6.** **Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Инструкции по обращению

Для обеспечения стерильности приготовленной дисперсии препарата Комирнати ее приготовление должен выполнять квалифицированный медицинский специалист в асептических условиях.

|  |
| --- |
| **ПРОВЕРКА ФЛАКОНА ПРЕПАРАТА КОМИРНАТИ, 30 МКГ/ДОЗА (0.3 мл), КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ДИСПЕРСИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ** **(ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** |

|  |  |
| --- | --- |
| **После разведения**  **Фиолетовая крышка** | * Убедитесь, что флакон оснащен фиолетовой пластиковой крышкой. * Если на флаконе имеется пластмассовая крышка серого цвета, см. Общую характеристику лекарственного препарата Комирнати, 30 мкг/доза дисперсия для инъекций. * Если на флаконе имеется пластмассовая крышка оранжевого цвета, см. Общую характеристику лекарственного препарата Комирнати, 10 мкг/доза, концентрат для приготовления дисперсии для инъекций. |

|  |  |
| --- | --- |
| **РАЗМОРАЖИВАНИЕ ПЕРЕД РАЗВЕДЕНИЕМ ПРЕПАРАТА КОМИРНАТИ, 30 МКГ/ДОЗА (0.3 МЛ), КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ДИСПЕРСИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** | |
| Text  Description automatically generated  **Не более 2 часов при комнатной температуре**  **(до 30 °C).** | * Многодозовый флакон хранят в замороженном состоянии и размораживают перед разведением. Замороженные флаконы размораживают при температуре 2–8 °C; размораживание упаковки на 195 флаконов может занять 3 часа. В качестве альтернативы замороженные флаконы можно размораживать в течение 30 минут при температуре до 30 °C для незамедлительного использования. * Неоткрытый флакон можно хранить до 1 месяца при температуре от 2 °C до 8 °C; вакцину нельзя использовать после напечатанной на этикетке даты окончания срока годности (после слова «EXP»). При сроке годности 1 месяц при температуре от 2 °C до 8 °C длительность транспортировки может составлять до 48 часов. * Размороженный флакон доводят до комнатной температуры. До использования невскрытый флакон можно хранить до 2 часов при температуре до 30 °C. Работа с размороженными флаконами может проводиться при комнатном освещении. * Перед разведением флакон аккуратно переворачивают 10 раз. Не встряхивать. * До разведения размороженная дисперсия может содержать непрозрачные аморфные частицы белого или почти белого цвета. |
| **РАЗВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА КОМИРНАТИ, 30 МКГ/ДОЗА (0.3 мл), КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ДИСПЕРСИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** | |
| **1,8 мл раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций.** | * Размороженную вакцину разводят в оригинальном флаконе с помощью 1,8 мл раствора хлорида натрия для инъекций с концентрацией 9 мг/мл (0,9 %) с использованием иглы калибровочного размера 21 или меньше в асептических условиях. |
| **Оттягивают поршень до 1,8 мл для удаления воздуха из флакона.** | * Перед извлечением иглы из пробки флакона выравнивают давление во флаконе путем вытягивания 1,8 мл воздуха в пустой шприц для разведения. |
| **Аккуратно переворачивают 10 раз** | * Разведенную дисперсию 10 раз аккуратно переворачивают. Не встряхивать. * Разведенная вакцина должна представлять собой дисперсию почти белого цвета. При наличии частиц или в случае изменения цвета разведенную вакцину не используют. |
| **Время утилизации**  **Запишите соответствующие дату и время.**  **Используйте в течение 6 часов после разведения.** | * После разведения на флаконе следует указать соответствующие дату и время. * После разведения вакцину следует хранить при температуре 2–30 °C и использовать в течение 6 часов (включая период транспортировки). * Не замораживать и не встряхивать разведенную дисперсию. В случае хранения разведенной дисперсии в холодильнике перед использованием ее доводят до комнатной температуры. |
| **ПРИГОТОВЛЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ДОЗ ОБЪЕМОМ 0,3 МЛ ПРЕПАРАТА КОМИРНАТИ, 30 МКГ/ДОЗА (0.3 мл), КОНЦЕНТРАТ ДЛЯ ДИСПЕРСИИ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ (ПАЦИЕНТЫ В ВОЗРАСТЕ 12 ЛЕТ И СТАРШЕ)** | |
| **0,3 мл разведенной вакцины** | * После разведения флакон содержит 2,25 мл вакцины, и из него можно извлечь 6 доз по 0,3 мл. * В асептических условиях очищают пробку флакона одноразовым антисептическим тампоном. * Извлекают 0,3 мл препарата Комирнати с помощью шприца.   Для извлечения 6 доз из одного флакона следует использовать шприцы и (или) иглы с малым «мертвым» объемом. Совокупный малый «мертвый» объем шприца и иглы должен составлять не более 35 мкл.  При использовании стандартных шприцев и игл объема вакцины может не хватить для извлечения шестой дозы из флакона.   * Объем каждой дозы вакцины должен составлять 0,3 мл. * Если количества вакцины во флаконе не хватает на полную дозу объемом 0,3 мл, необходимо выбросить флакон, не используя остаток. * Остатки неиспользованной вакцины следует утилизировать в течение 6 часов после разведения. |

Утилизация

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

**6.7. Условия отпуска из аптек**

Для специальных лечебных учреждений.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн, США

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017-5755 США

Tел: 212-573-2323

Факс: 212-573-1895

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, Медеуский район, проспект Нурсултана Назарбаева, д. 100/4

тел.: +7 (727) 250 09 16

факс: +7 (727) 250 42 09

электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-БП - № 34

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 06.06.2022

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

**10. Дата пересмотра текста**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

**Согласовано**

06.10.2022 15:33 Кусаинов Саят Нурланович

06.10.2022 15:35 Кабденов Алишер К

06.10.2022 17:11 Ордабекова Жанара Копешевна

**Подписано**

07.10.2022 12:34 Байсеркин Бауыржан Сатжанович

